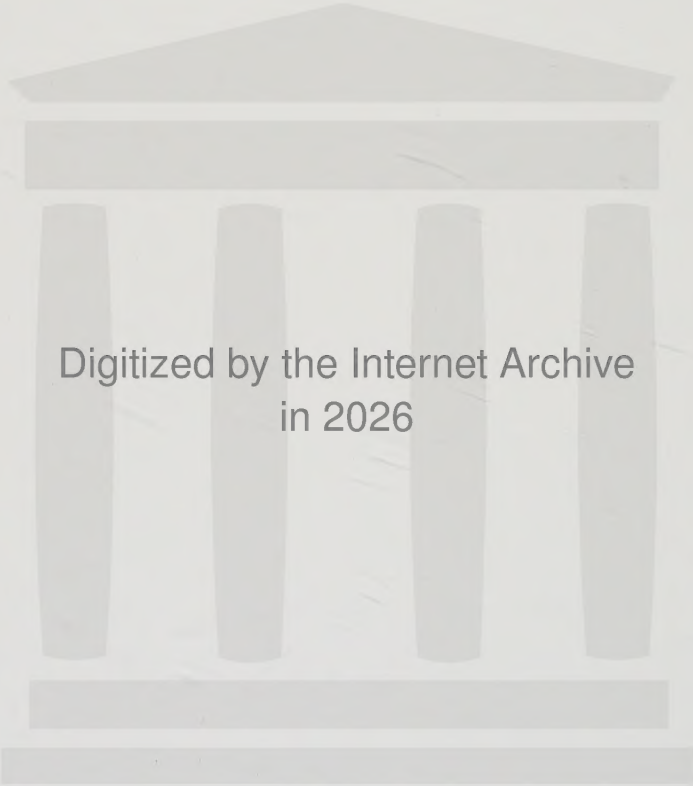


**Untersuchungen zur Wirkung
des Tetraäthylthiuramdisulfid mit Hilfe
eines neuen fermentativen
Acetaldehydtestes**

Mansur Sadeghi



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555403_0071

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Vorstand: Professor Dr. W. SEITZ

UNTERSUCHUNGEN

ZUR WIRKUNG DES TETRAÄTHYLTHIURAMDISULFID

MIT HILFE EINES NEUEN FERMENTATIVEN ACETALDEHYDTESTES

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Mansur Sadeghi

aus Khorramshahr (IRAN)

München 1957



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. K. STUHLFAUTH

Correferent: Professor Dr. W SEITZ

Dekan: Professor Dr. W. BÜNGELER

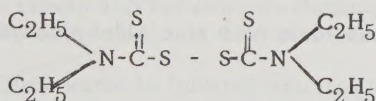
Tag der mündlichen Prüfung: 28. NOV. 1957

UNTERSUCHUNGEN

ZUR WIRKUNG DES TETRAÄTHYLTHIURAMDISULFID^(x)

MIT HILFE EINES NEUEN FERMENTATIVEN ACETALDEHYDTESTES

Bekanntlich führt Alkoholgenuß unter Tetraäthylthiuramdisulfid (TETD) - Medikation zu erheblichen Störungen des körperlichen und seelischen Befindens.



(Tetraäthylthiuramdisulfid = ANTABUS)

Dieser Stoff wurde erstmalig 1881 von Grotzky synthetisiert und als ein Entwöhnungsmittel bei Alkoholismus von dem Dänen Erik Jacobsen (1 u. 2) 1948 vorgeschlagen.

Während TETD von Menschen, die keinen Alkohol aufgenommen haben, bis zu Dosen von 6 g ohne nennenswerte Erscheinungen vertragen wird (3), verursacht dieser Stoff nach Aufnahme von Alkohol erhebliche Steigerungen des Acetaldehydgehaltes im Blut (4 u. 5). Damit treten eine Reihe objektiver und unangenehmer subjektiver Vergiftungserscheinungen wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Hauthyperämien, Pulsbeschleunigungen, usw. (4 - 7) auf. Besonders auffällig ist die begleitende Hyperventilation, die sowohl bei Menschen (4 u. 7) als auch bei Kaninchen (3) beobachtet wurde. Die gleichen Erscheinungen treten bei Hunden (8), bei Kaninchen (9) und Menschen (10) auch nach Zufuhr von Acetaldehyd auf.

x) ANTABUS Hersteller: - E. Tosse & Co., Hamburg.

Diese Befunde zeigen, daß die Oxydation des Acetaldehyds durch TETD spezifisch gehemmt wird (1).

Das unmittelbare Schicksal des aus Alkohol im Körper entstandenen Acetaldehyds ist nicht vollständig bekannt. In vitro Studien haben ergeben, daß in tierischem Gewebe mindestens vier bis fünf Fermente den Acetaldehyd ab- oder umbauen können. Hier sind folgende Enzyme zu nennen (13, 14, 15, 16):

1) Die Xanthinoxidase (Schartinger Enzym), die außer anderen Funktionen noch Acetaldehyd zu Essigsäure oxidieren kann. Dieses Enzym ist hauptsächlich i. d. Leber, aber auch in roten Blutzellen und in Milch zu finden.

2) Ein möglicherweise mit Xanthinoxidase identisches Flavoprotein, die Aldehydoxidase, findet sich i. d. Leber.

3) Die Leber enthält außerdem noch eine Aldehyddehydrogenase, die mit DPN. arbeitet.

4) Die Aldehydmutase setzt zwei Mole Acetaldehyd zu einem Mol Alkohol und einem Mol Essigsäure um. Hier jedoch übernimmt die Cozymase I den Wasserstofftransport und somit ist die Oxydo-Reduktion nicht auf zwei Mole Acetaldehyd beschränkt. Vielmehr kann hier ein Mol eines anderen Substrates (z.B. Pyruvat) als Wasserstoffacceptor dienen. Durch dieses Ferment könnte also ein Mol Acetaldehyd zu Essigsäure oxydiert werden und zugleich die Reduktion eines Moles Brenztraubensäure zu Milchsäure stattfinden. Dieses Enzym ist hauptsächlich in der Leber lokalisiert.

5) Durch die Muskelaldolase wird zwar hauptsächlich Fruktosediphosphat zu zwei Triosephosphaten gespalten, doch kann dieses Ferment bei entsprechender Gleichgewichtslage auch Dioxyacetonphosphat und Acetaldehyd kondensieren.

Weiterhin kann tierische Carboxylase Acetaldehyd und Brenztraubensäure zu Acetoin kondensieren.

Aufgabestellung:

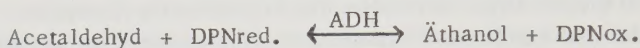
Mit Hilfe eines neuen fermentativen Acetaldehyd-Testes sollte der Blutacetaldehydspiegel nach ANTABUS und Alkoholgabe überprüft werden. Ferner schien es von Interesse, wie weit der nach Antabus angestaute Acetaldehyd in chemisch und fermentativ vorgezeichnete Reaktionen ausweicht. Von besonderer Wichtigkeit erscheinen auch Untersuchungen über den Acetaldehydgehalt in der Leber zu sein, weil ja in diesem Organ der Abbau des Äthylalkohols stattfindet. Solche Versuche sind anscheinend bisher noch nicht durchgeführt worden, weil dies mit der Stotz'schen Methodik kaum möglich war. Bekannt ist lediglich eine Arbeit von Hald und Mitarbeitern (17), in der im Leberdurchströmungsversuch der Nachweis geführt wird, daß unbehandelte Leber angebotenen Acetaldehyd zum Verschwinden bringt, während antabusbehandelte Lebern dies nur sehr unvollständig zu leisten vermögen.

An der hiesigen Klinik wurde in früheren Arbeiten nachgewiesen, daß durch Fruktoseinjektionen der Alkoholrausch verkürzt werden kann (18 u. 19). Helmreich und Mitarbeiter stellen fest, daß nach Fruktoseapplikation vermehrt Brenztraubensäure in der Leber angebildet wird (20). Untersuchungen an Hunden ergaben, daß bei alkoholbelasteten Tieren nach Pyruvatgaben im Gegensatz zu nicht belasteten Hunden keine Erhöhung des Blutpyruvatspiegels zu finden ist (21). Es sollte nun durch kombinierte Äthanol-, Antabus- und Fruktosebelastungen untersucht werden, wie stark die nicht Antabus-hemmbar Fermente am Acetaldehydabbau beteiligt sind.

METHODIK

Fermentative Acetaldehydbestimmung:

Wir benützten hierzu die Reaktion: -



Bekanntlich hat DPNred. bei 340 $m\mu$ eine starke Absorptionsbande, die mit der Oxydation der Codehydrase völlig schwindet. Wir bestimmten deshalb die Abnahme der Extinktion des DPNred. bei 340 $m\mu$ oder bei 366 $m\mu$ im Spectrophotometer. Die im Testgemisch vorhandene Acetaldehydmenge ist aequimolar der Menge des oxydierten DPNred.. Die Menge des oxydierten DPNred. ist aus der Abnahme der Extinktion zu errechnen. Nach Warburg bewirken 100 $\%$ DPNox. in 1 ccm gelöst bei 1 cm Schichtdicke durch ihre Reduktion eine Extinktionszunahme von 0,920 bei 340 $m\mu$ und eine Extinktionszunahme von 0,520 bei 366 $m\mu$.

Es handelt sich hier um einen Gleichgewichtstest. Das Gleichgewicht der Reaktion liegt stark auf Seiten des Alkohols bei pH = 7,0, so daß der Acetaldehyd bei Abwesenheit von Alkohol fast quantitativ zu Alkohol reduziert wird. Mit fallendem pH wird das Gleichgewicht noch mehr zum Äthanol hin verlagert. Bei pH = 6,0 bis pH = 6,2 wirken sich selbst tödliche Alkoholmengen im Blut praktisch nicht mehr störend auf den Acetaldehydtest aus.

Bei diesem Gleichgewichtstest versteht es sich, daß immer ein großer Überschuß von DPNred. in Testgemisch vorhanden sein muß. Auch darf das Testgemisch nicht mehr als 30 $\%$ Acetaldehyd pro 1 ccm enthalten, da sonst die durch die Reaktion nicht umgesetzte Acetaldehydmenge messbar wird. Die obere Grenze der Acetaldehydkonzentration kann sehr einfach durch Verdünnen des Testgemisches mit Puffer festgestellt werden. Man verdünnt solange bis bei gleichbleibender DPNred.-Einsaat eine der Verdünnung proportionale Abnahme der Extinktion gemessen wird. Bei unseren Tierversuchen wurde die obere Grenze von 30 $\%$ Acetal-

dehyd pro 1 ccm Testgemisch nicht überschritten. Sind weniger als 2 μ Acetaldehyd pro 1 ccm im Testgemisch vorhanden, so wird die Bestimmung etwas ungenauer.

Um eine Inaktivierung der ADH durch Schwermetall-Ionen zu verhindern, wurden sämtliche Lösungen mit aqua bidest. angesetzt, und dem Testgemisch Versen in einer Endkonzentration von 2 ‰ zugesetzt.

Verlust an Acetaldehyd beugten wir dadurch vor, daß wir bis zum Test, der bei Zimmertemperatur durchgeführt wurde, bei 0° Celsius arbeiteten und Zentrifugieren des acetaldehydhaltigen Materials stets in luftdicht verschlossenen Zentrifugengläsern ausführten. Acetaldehydhaltiges Material wurde sofort und sehr schnell aufgearbeitet.

Lösungen:

- 1) Triäthanolaminpuffer: - 3,8 g frisch destilliertes Triäthanolamin wurde mit aqua bidest. verdünnt, mit 2n HCl auf pH = 6,1 gebracht und auf 500 ccm aufgefüllt.
- 2) Versenlösung: - Es wurde eine mit wenig NaOH auf pH = 6,1 gebrachte Lösung hergestellt, die 100 mg Versen pro 1 ccm enthielt. Jedem Testgemisch wurde vor Zugabe von ADH immer soviel der Lösung zugesetzt, daß eine Endkonzentration von 2 ‰ Versen im Gemisch enthalten war.
- 3) DPNred.-Lösung: - Aus DPNred. "Boehrigen" (60 %ig) wurde eine 2 %ige Lösung hergestellt. Diese Lösung wurde stets bis 0° C. gehalten.
- 4) Alkoholdehydrogenase (ADH): - Wir gebrauchten die ADH "Boehrigen" in Ampullen.
- 5) Acetaldehydlösung: - Eine m/200 Lösung wurde zu Testzwecken aus Acetaldehyd purissimum (Merck) hergestellt und maximal 14 Tage im Eisschrank aufbewahrt. Diese Lösung enthält 22 μ Acetaldehyd pro 0,1 ccm. Es wurden daraus Lösungen verschiedener Konzentration (bis 2,2 μ Acetaldehyd pro 0,1 ccm) hergestellt und in den Test eingesetzt.
- 6) 5 %ige Trichloressigsäure-Lösung
- 7) 0,25 m Na_3PO_4 -Lösung.
- 8) 1,46 %ige Ammoniumoxalat-Lösung

Überprüfung der Methode:

Wenn wir Acetaldehyd bei pH = 7,0 reduzierten, so wurden nur 90 - 95 % der eingesetzten Acetaldehydes hydriert. Zugabe von Alkohol (10 - 20 ‰) zum Reaktionsgemisch ließ sofort wieder messbare Mengen von Acetaldehyd entstehen. Selbst eine maximale DPNred.-Einsaat konnte zugesetzten Alkohol nicht völlig kompensieren. Führt man jedoch die Reaktion bei pH = 6,0 - 6,2 durch, so konnte jede eingesetzte Menge Acetaldehyd wieder gefunden werden, vorausgesetzt, daß wir mit genügend DPNred. arbeiteten. Bei Testgemischen mit pH = 6,0 - 6,2 führte auch Zusatz von Alkohol (z. B. 80 ‰ Alkohol pro ccm, also das einfache der letalen Dosis) zu keiner Extinktionszunahme bei 366 m μ .

Der Ansatz war der folgende:

- 2,00 ccm Triäthanolaminpuffer pH = 6,1 (Lsg. 1)
- + 0,05 ccm Versen (Lsg. 2)
- + 0,03 ccm DPNred. (Lsg. 3)
- + 0,10 ccm Acetaldehydls. (Lsg. 5)

2,18 ccm Gesamtvolumen, wurden in einer Küvette (Schichtdicke = 1 cm) in das Photometer verbracht und gemischt. Nach Ablesung der Anfangs-Extinktion wurde die Reaktion mit 0,002 - 0,004 ccm ADH (Lsg. 4) gestartet. Nach Einstellung des Gleichgewichts (höchstens 2 min.) wurde erneut die Extinktion abgelesen. Aus der Extinktionsdifferenz berechneten wir die umgesetzte Acetaldehydmenge. Nach Beendigung der Reaktion wurde nochmals mit der gleichen Menge ADH nachgestartet und so der durch das Ferment verursachte "Extinktionssprung" ermittelt: Dieser muß von der Extinktionsabnahme abgezogen bzw. zu dieser zugezählt werden.

Bei der später beschriebenen Vorbehandlung der Gewebe bis zur Einsaat i. d. Meßküvetten, konnte der Verlust von Acetaldehyd durch rasches Arbeiten bei 9° C. in zu vernachlässigenden Grenzen gehalten werden.

Propanol und Butanol werden genau wie Acetaldehyd hydriert und stören somit den Test.

Versuchsprotokoll:

Wir verwendeten Rattenböcke eines Inzuchtstammes (durchschnittlich 200 g schwer).

24 Stunden vor Tötung einer Ratte wurde dem Tier mit Hilfe einer Schlundsonde ca 1 g Antabus als Suspension eingeflößt. 2 Stunden vor dem Tod erhielten die Versuchstiere 20 %igen Alkohol (einige Tiere 1 x Gewichtsprozent Fruktose) intraperitoneal infundiert. Zur Kontrolle der mit Fruktose behandelten Ratten erhielten einige Tiere eine gleich-große Menge einer isotonischen NaCl-Lösung intraperitoneal injiziert.

Die Tiere wurden durch Scherenschlag dekapitiert und das entströmende Blut im eisgekühlten Meßzylinder mit 0,6 ccm Oxalat-Lösung (Lsg. 8) aufgefangen. Die einzelnen Organe wurden sofort entnommen und mit vierfachem Volumen TES (Lsg. 6) unter Eiskühlung homogenisiert und sofort bei 0° C. zentrifugiert.

a) - Zur Bestimmung von Acetaldehyd im Blut wurden 2,5 ccm frisch entnommenes Oxalatblut (= 0,6 ccm Ammoniumoxalat + 1,9 ccm Blut) sofort in 10 ccm eisgekühlte TES (Lsg. 6) gebracht, unter Eiskühlung mit dem Homogenisator kurz durchgemischt und bei 0° C verschlossen zentrifugiert. Von der wasserklaren, farblosen Flüssigkeit wurde 4 ccm mit ca. 5 ccm eisgekühlter Na_3PO_4 -Lösung (Lsg. 7) auf pH = 6,0 - 6,2 gebracht.

b) - 4,0 ccm trichloressigsaurer Organextrakt wurden mit ca. 5 ccm eisgekühlter "Lösung 7" auf pH = 6,0 - 6,2 gebracht.

In je zwei Küvetten (Schichtdicke 1 cm) wurden von (a) bzw. (b)

2,00 ccm
+ 0,05 ccm Versen (Lsg. 2)
+ 0,03 ccm DPNred. (Lsg. 3) gebracht

2,08 ccm (Gesamtvolumen in jede Küvette.)

Das Testgemisch wurde mit einem Glasstab kräftig vermischt. Nachdem die Küvetten in das Photometer verbracht worden waren, wurde die anfängliche Extinktion bestimmt und mit 0,002 - 0,004 ccm ADH gestartet. Auch jetzt wurde wieder der Extinktionssprung der ADH beachtet.

Die Berechnung der Acetaldehydmenge in $\mu\text{g}/\text{ccm}$ Blut bzw. $\mu\text{g}/\text{Leber}$ erfolgte nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Gesamtküvetteninhalt} \times 100 \times \text{Extinktionsdifferenz} \times 44^{+}}{520^{++} \times \text{ccm Blut in Testgemisch}^{+++} \times 665^{++++}} = \mu\text{g Aldehyd/ccm(g)}$$

-
- +) Molekulargewicht von Acetaldehyd.
 - ++) Wenn man bei 366 $m\mu$ mißt; mißt man bei 340 $m\mu$, so muß 920 eingesetzt werden.
 - +++) bzw. g Organ im Testgemisch. Die in das Testgemisch eingesetzte Blutmenge (bzw. Organmenge) muß aus der Verdünnung errechnet werden.
 - ++++) Molekulargewicht von DPNred.

Tabelle 1

Nr.	Gewicht der Tiere (gr.)	µ Acetaldehyd / gr.	
		Leber	Blut
1	196	2,9	10,9
2	182	4,7	12,5
3	152	6,3	19,2
4	167	5,1	12,3
5	184	4,0	8,0
6	140	4,6	12,5
Mittelwert:		4,6	12,56

1 gr. Antabus per os 24 Stdn.,

1 gr. Äthanol/kg Ratte i. p. 2 Stdn vor Tötung

Tabelle 2

Nr.	Gewicht der Tiere (gr.)	µ Acetaldehyd/gr.	
		Leber	Blut
1	105	2,3	2,5
2	162	1,2	1,2
3	168	3,3	2,6
4	182	1,7	1,2
5	174	2,0	1,4
Mittelwert:		2,1	1,78

kein Antabus

1 g Äthanol /kg Ratte i. p. 2 Stdn. vor Tötung

Tabelle 3

Nr.	Gewicht der Tiere (gr.)	γ Acetaldehyd / gr.			
		Leber	Blut	Niere	Muskel
1	223	7,9	13,6	5,5	-
2	231	8,8	7,9	-	-
3	280	9,6	10,8	-	-
4	294	6,0	9,5	-	-
5	200	6,4	6,2	-	-
6	158	7,8	10,8	-	-
7	163	6,4	12,2	-	-
8	162	7,5	7,6	-	-
9	134	10,1	10,1	-	-
10	132	8,8	10,9	-	-
11	130	8,4	10,5	-	-
12	141	9,2	15,4	-	-
13	161	5,0	12,0	-	-
14	208	6,6	20,0	-	-
15	130	8,4	14,0	-	-
16	163	5,2	15,4	-	-
17	147	7,2	19,0	-	-
18	154	-	29,5	-	7,5
19	132	-	21,3	-	6,9
20	156	-	24,0	-	7,0
21	149	-	29,6	-	10,6
Mittelwert:		7,6	14,8	5,5	8,0

1 g Antabus per os 24 Std.,

3 g Äthanol/kg i.p. 2 Std. vor Tötung

Tabelle 4

Nr.	Gewicht der Tiere (gr.)	‰ Acetaldehyd / gr.			
		Leber	Blut	Niere	Muskel
1	255	5,8	-	3,4	-
2	211	6,3	2,6	-	-
3	220	6,5	3,0	-	-
4	156	6,6	1,7	-	-
5	137	6,7	2,7	-	-
6	154	-	5,4	-	3,5
Mittelwert:		6,4	3,1	3,4	3,5

Kein Antabus

3 g Äthenol /kg i. p. 2 Stunden vor Tötung

Tabelle 5

Nr.	Gewicht der Tiere (gr.)	‰ Acetaldehyd / g	
		Leber	Blut
1	162	5,7	16,7
2	178	8,4	21,1
3	204	9,6	14,8
4	170	11,1	14,0
5	162	8,3	11,5
Mittelwert:		8,6	15,6

1 gr. Antabus per os 24 Stdn.,

5 gr. Äthanol /kg Ratte i. p. 2 Stdn vor Tötung

Tabelle 6

Nr.	Gewicht der Tiere (gr.)	µ Acetaldehyd /g	
		Leber	Blut
1	178	9,1	8,4
2	154	7,4	5,4
3	165	7,8	5,0
4	136	9,5	3,8
5	187	7,7	3,5
Mittelwert;		8,3	5,2

Kein Antabus

1 g Äthanol /kg Ratte i. p. 2 Stdn. vor Tötung

Tabelle 7

Nr.	Gewicht der Tiere (g)	µ Acetaldehyd in 1 g Leber
1	233	4,7
2	294	4,7
3	299	4,2
Mittelwert:		4,5

1 g Antabus per os 24 Stdn. ,

1,5 g Äthanol /kg Ratte 2 Stdn. i. p. vor Tötung

Tabelle 8

Nr.	Gewicht der Tiere (g)	µ Acetaldehyd in 1 g Leber
1	179	4,7
2	228	5,3
3	202	3,9
Mittelwert:		4,6

Kein Antabus

1,5 g Äthanol/kg Ratte 2 Stdn. i. p. vor Tötung

Tabelle 9

Nr.	Gewicht der Tiere (g)	Acetaldehyd / g	
		Leber	Blut
1	125	7,95	17,9
2	140	7,38	20,6
3	120	8,6	20,6
4	126	8,3	23,2
5	150	9,3	26,3
6	136	7,4	22,3
Mittelwert:		8,2	21,8

1 g. Antabus per os 24 Stdn.,
 2 g Äthanol /kg Ratte i. p. und 0,5 g
 Laevulose i. p. 2 Stdn. vor Tötung.

Tabelle 10

Nr.	Gewicht der Tiere (g)	Acetaldehyd / g	
		Leber	Blut
1	200	4,8	3,0
2	130	3,5	2,7
3	140	4,5	2,3
4	140	3,5	3,4
Mittelwert:		4,1	2,8

Kein Antabus

2 g Äthanol /kg Ratte und
 0,5 g Laevulose /kg Ratte i. p. 2 Stunden vor Tötung

Tabelle 11

Nr.	Gewicht der Tiere (g)	Acetaldehyd /g	
		Leber	Blut
1	146	4,7	19,3
2	150	4,1	16,6
3	150	4,3	8,6
Mittelwert:		4,4	14,8

1 g Antabus per os 24 Stdn.,

2 g Äthanol /kg Ratte i. p. 2 Stdn.,

0,5 NaCl pro kg Ratte (Isotonische Lösung) i. p.

2 Stdn. vor Tötung.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Bei Normaltieren wurde weder im Blut noch in der Leber, Niere oder im Muskel eine meßbare Menge Acetaldehyd gefunden.

Mit Alkohol allein vorbehandelte Tiere (Tab. 2, 4, 6, 8) zeigen im Blut eine eindeutige Zunahme des Acetaldehyds proportional zur Größe der Alkoholgabe. Der Acetaldehydgehalt der Niere und Muskulatur entsprache bei allen Untersuchungen dem des Blutes. Lediglich die Leber bei den höheren Alkoholdosen zeigt einen deutlich gesteigerten Aldehydspiegel. Dies läßt vermuten, daß bei der Ratte unter Alkoholeinfluß Acetaldehyd aus den Leberzellen heraus diffundiert und sich über das Blutserum im Körper verteilt. Beim Menschen kann nach Aufnahme einer größeren Alkoholmenge Acetaldehyd in der Atemluft und im Harn ausgeschieden werden (22, 23).

Belastet man mit Alkohol und Antabus, so findet man gegenüber den nur mit Alkohol behandelten Tieren einen um ein vielfaches gesteigerten Acetaldehydspiegel im Blut. Im Mittel sind die Werte bei 0,5, 1,5 und 2,5 Gewichtprozenten 12,56, 14,8 bzw. 15,6 μ Acetaldehyd pro ccm Blut. Eine Fehlerrechnung zeigte, daß alle Werte der Tab. 1, 3 und 5 von denen der Tab. 2, 4 und 6 signifikant verschieden sind. Im Blut können wir die Ergebnisse früherer Untersuchungen (1, 3, 4 und 24) bestätigen.

Betrachtet man Tab. 1, 3 und 5, so fällt auf, daß nach Antabus und Alkohol die Werte des Leberacetaldehyds wesentlich kleiner sind als die im Blut gefundenen. Weiterhin fehlt in der Leber der im Blut beobachtete deutliche Acetaldehydanstieg nach größeren Dosen Alkohol.

Aus ihren Untersuchungen an durchströmten Lebern schlossen Hald, Jacobsen und Larsen, daß die antabusvergiftete Leber wohl noch imstande ist, Aldehyd abzubauen (24). Nur muß der Leber in diesem Falle wesentlich mehr Acetaldehyd zugeführt werden. Diese Untersuchungen deuten ebenso wie unsere auf eine kompetitive Hemmwirkung des Antabus hin.

Um unsere Leberbefunde am Ganztier noch zu erhärten, incubierten wir Acetaldehydmengen derselben Größenordnungen wie wir sie im Blut fanden in Leberhomogenaten und Frischblut von Normaltieren und antabus-belasteten Tieren. Folgende Versuchsanordnung wurde dabei verwendet:

1,25 g Leber bzw. 1,25 ccm Blut wurden mit 3,75 ccm aqua bidest. homogenisiert und in der Kälte mit verschiedenen Mengen Acetaldehyd incubiert. Hierbei stellten wir fest, daß in Leberhomogenaten von antabusbehandelten Ratten und auch von Normaltieren in 45 Sekunden ungefähr 25 % der eingesetzten Aldehydes abgebaut waren.

Wenn wir Blut mit Aldehyd incubierten, war das Aldehydefizit bedeutend geringer (Tab. 12 u. 13). Da nun anscheinend auch in der antabus-behandelten Leber der Acetaldehydabbau ziemlich rasch vor sich geht, dürfen wir, obwohl 45 Sekunden nach Dekapitation des Tieres die Leber schon in eisgekühlter Trichloressigsäure homogenisiert war, unsere Leberwerte nicht als Absolutwerte betrachten.

In Tabelle 9 sind Versuche aufgezeichnet, bei denen Rattenböcke mit Antabus, Alkohol und Fruktose behandelt wurden. Kontrollversuche ohne Fruktoseapplikation finden sich in Tabelle 11. Entgegen unseren Erwartungen ist der Acetaldehydspiegel bei den Fruktoseversuchen in Leber und Blut deutlich erhöht.

Auf Grund der eingangs erwähnten Untersuchungen (18, 19, 20, 21) läßt dies darauf schließen, daß die Aldehydmutase und die von RACKER beschriebene Aldolase in der Rattenleber nur verhältnismäßig wenig Acetaldehyd umsetzen, falls diese Fermente nicht ebenso wie die Xanthinoxidase (25), Aldehydoxidase (26) und Aldehyddehydrase (27) von Antabus partiell geblockt sind. Die vorliegenden Daten lassen jedoch keinen genauen Erklärungsversuch zu. In Tabelle 10 sind einige Kontrollversuche mit Äthanol- und Fruktoseinjektionen zusammengestellt; Die Werte im Blut unterscheiden sich zwar nicht wesentlich von denen in Tabelle 4, in der Leber liegen sie jedoch um ein Drittel tiefer. Die Untersuchungen sind jedoch zahlenmäßig zu gering, um daraus Schlüsse ziehen zu können.

ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Es ist ein einfacher fermentativer Acetaldehydtest beschrieben, der es erlaubt, Acetaldehydmengen bis zu einer unteren Grenze von 2 μ /ccm exakt zu bestimmen.
- 2) Es wurde der Acetaldehydgehalt von Blut, Niere, Muskulatur und Leber von Ratten bestimmt.
- 3) Der Acetaldehydgehalt von Rattenblut und Organen nach Äthanol und Äthanol-Antabusbelastung wurde bestimmt und besprochen.
- 4) In Rattenleberhomogenaten wurde die Abbaugeschwindigkeit von Acetaldehyd mit und ohne vorherige Antabusbelastung gemessen, die Abbaugeschwindigkeit war in beiden Fällen die gleiche.
- 5) Nach Fructoseinjektionen wurde bei alkohol-antabusbelasteten Ratten mehr Acetaldehyd gefunden als bei den nur alkoholvorbehandelten Kontrolltieren.

Vorliegende Arbeit konnte im Isotopenlabor der Med. Univ. - Poliklinik ausgeführt werden, dafür danke ich Herrn Professor Dr. W. Seitz herzlichst.

Der Oberarzt der Medizinischen Poliklinik, Herr Professor Dr. K. Stuhlfauth hatte es mir nicht nur in großzügiger Weise ermöglicht, die entsprechenden Arbeiten auszuführen, sondern er hatte auch die große Güte, meine Arbeit mit Rat und Tat zu fördern und die abschließende Beurteilung derselben zu übernehmen. Dafür erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Stuhlfauth ergebenst zu danken.

Die besondere Problemstellung verdanke ich Frau Dr. Dr. v. Brand, Herrn Dr. Ritzl und Herrn Dr. Brehmer, die mir die theoretischen Grundlagen dieser speziellen biochemischen Fragen vermittelten und die Wege zu ihrer experimentellen Bearbeitung wiesen. Ich darf Frau Dr. Dr. v. Brand, Herrn Dr. Ritzl und Herrn Dr. Brehmer an dieser Stelle meinen Dank zum Ausdruck bringen.

LITERATUR

1. Hald, J., and E. Jacobsen: Acta pharmacol. et toxicol. 4/305(1948)
2. Martensen-Larsen: Lancet 2/1004 (1948)
3. Hald, J., E. Jacobsen and V. Larsen: Acta pharm. et toxicol.
4/285(1948)
4. L.C.1. und Jacobsen, E., :Pharmacol. Rev. 4/108(1952)
5. Larsen, V.: Acte pharmacol. et toxicol., Kobenhavn 4/321(1948)
6. Assmussen, E., J. Hald, E. Jacobsen and G. Jorgesen: Acta pharm.
et tox. 4/297(1948)
7. Hald, J., and E. Jacobsen: Lancet 1948/II 1001
8. Lester, E., and L. A. Greenberg: Quart. J. Stud. Alcohol 11/391(1950)
9. Macleod, L.D.: Quart. J. Stud. Alcohol. 11/385(1950)
10. Handovsky, H.: C. R. Soc. Biol. 117/238 (1934)
11. Hald, J., E. Jacobsen, and V. Larsen: Acta pharm. et toxicol.
8/164(1952)
12. György, P.: Klin. Wo. 1932 I, 227
13. Summer, J.B. and Somers, G.F.: Chemistry a. methods of enzymes,
New York (1943)
14. Green, D.E.: Mechanisms of biological oxydations (Cambridge)
1940
15. Lutein, M. and W.W. Westerfeld: J. biol. chem. 161/503 (1945)
16. Racker, E.: J. biol. chem. 177/883 (1948)
17. Hald, J., E. Jacobsen and V. Larsen: Acta pharm. et toxicol.
5/298 (1949)
18. Stuhlfauth, K. und Prosiegel: Klin. Wo 1952, 206

19. Stuhlfauth, K. und Neumaier: Med. Klin. 1951, 591
vgl. auch A. Pletscher, A. Bernstein und H. Staub: Helv. physiol.
pharm. acta 10/74 (1952)
20. Helmreich, E St. Goldschmid, W. Lamprecht und F. Ritzl:
Ztschrft. f. physiol Chem. 292/184 (1953)
vgl. auch Pletscher, Vorländer und Staub: Helv. physiol. acta
9/46 (1951)
Miller, Drucker, Owens, Craig and
Woodward: J. cli. invest. 31/115 (1952)
21. Westerfeld, W. W., E. Stotz and R. L. Berg: J. biol. chem.
144/657 (1942)
22. Stepp, W., und R. Feulgen: H. 119/72 (1922)
23. Stepp, W.: A. e. P. P. 87/148 (1920)
24. Jacobsen, E., and V. Larsen: Acta pharmacol. et toxicol.
Kobenhavn 5/285 (1949)
25. Richert, D.A., R. Vanderlinde and W.W. Westerfeld: J. biol. chem.
186/261 (1950)
26. Nowinski, W.W., and P.L. Ewing: Texas Rep. Biol. Med.
11/597 (1953)
27. Graham, W.D.: J. Pharmac. Pharmacol. 3/160 (1951)

Lebenslauf

Am 10. Azar des Sonnenjahres 1309 (1. Dezember 1930) wurde ich Mansur Sadeghi, Inhaber der Geburtsurkunde Nr. 190, ausgestellt von dem Standesamt Khorramshahr, in Khorramshahr (IRAN), geboren.

Von Sonnenjahr 1316 - 1322 (1937 - 1943) besuchte ich die Volksschule Pahlawi in Khorramshahr. Anschließend trat ich in die Oberschule Scharafat in Khorramshahr ein. Im Monat Khordad des Sonnenjahres 1325 (1946) habe ich die Abschlußprüfung der 3. Klasse bzw. den 1. Zyklus der Oberschule mit dem Gesamturteil 15,51 bestanden. Im Sonnenjahr 1329 (1950) konnte ich mein 2. Abitur mit Erfolg in der Oberrealschule Rahnama (Teheran) abschließen.

Im Wintersemester 1951/52, immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Univ. Göttingen. Nach zwei weiteren Studiensemestern (SS. 52 u. WS. 52/53) an der Univ. Freiburg/Br. habe ich mich als ordentlicher Student an der Med. Fak. der Universität München immatrikuliert.

In der Zeit vom 8. August bis 22. November 1957 unterzog ich mich dem Medizinischen Staatsexamen.

